

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

ZAT

POWERED BY Dialog

New cycloheptoimidazole(s) are 5-HT receptor antagonists - useful as antiemetics, for activating peristalsis and ameliorating gastrointestinal function

Patent Assignee: MITSUI PETROCHEM IND CO LTD; MITSUI SEIYAKU KOGYO KK

Patent Family

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Week	Type
JP 4208267	A	19920729	JP 90337832	A	19901130	199237	B
JP 3087763	B2	20000911	JP 90337832	A	19901130	200046	

Priority Applications (Number Kind Date): JP 90337832 A (19901130)

Patent Details

Patent	Kind	Language	Page	Main IPC	Filing Notes
JP 4208267	A		21	C07D-235/02	
JP 3087763	B2		43	C07D-235/02	Previous Publ. patent JP 4208267

Abstract:

JP 4208267 A

Cycloheptoimidazole cpds. (I) or their pharmacologically tolerable salts are new. R₁ = H, lower alkyl or benzoyl; Z = single bond, lower alkylene or -CONH- (CH₂)_a (a = 0, 1 or 2) (b and c = 0 or integer more than 1 where b+c = 3 or 4, ring = lower alkyl (mono- - tetrasubstd) ring-membered N may be substd with lower alkyl, benzyl, halogenised phenoxyalkyl or halogenised benzyl ; opt. two ring-membered C atoms or one opt ring-member C atom and ring-member N atom may be bonded via 1 - 3C of straight chain of lower

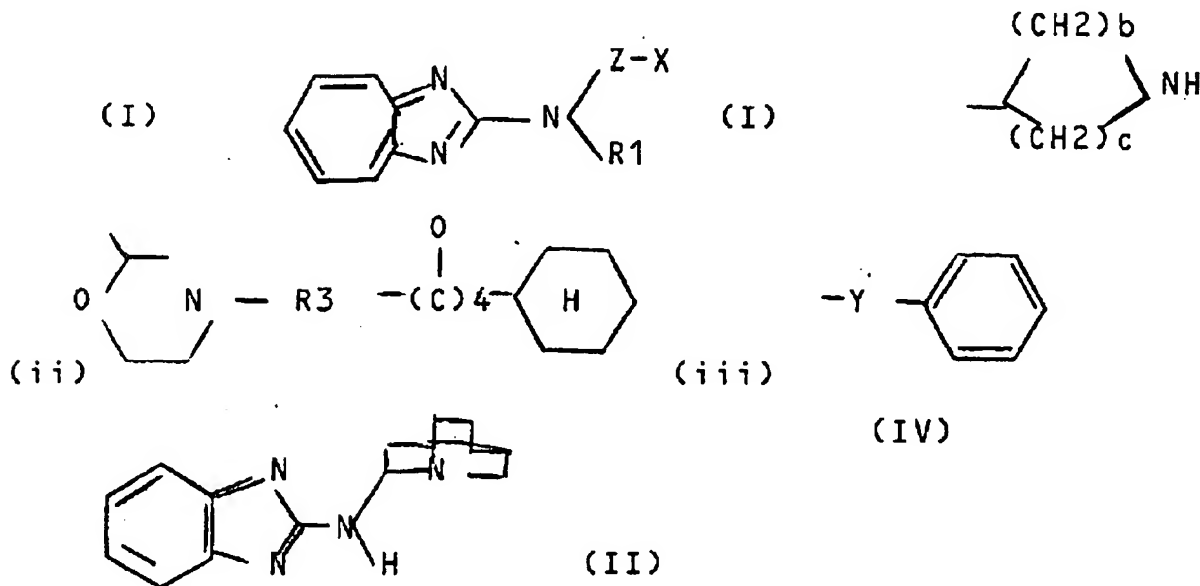
alkylene), (ii) R3 = halogenised benzyl; (iii) d = 0 or 1; ring may be substituted with amino; halogenised phenyl; (iv); Y = -C(O)- or -SO₂-; ring may be substd with halogen. -NR₄R₅ R₄ and R₅ = H or lower alkyl.

USE - Pharmaceutical compsn which contains cycloheptoimidazole cpds. (I) or its pharmacologically tolerable salt(s) as effective component(s). Novel cycloheptoimidazole cpds. (I) have 5-HT₃ acceptor antagonistic action, antiemetic action, enterokinesis-activating action, gastrointestinal function ameliorating action.

In an example, 3-Aminoquinocridine (R₁ = H, n = 0, X = cpd. (I) (2.00 g, 0.015 mole) and 2-methylthio-cycloheptoimidazole (2.79 g, 0.0159 mole) were refluxed in n-amyl alcohol (20 ml) for five hours. Reaction mixt. was concentrated in evaporator, concentrate was subjected to silica gel column chromatography (dichloromethane : methanol = 4 : 1 developing) to give cpd. of formula (II). Cpd. No. 1009 (0.76 g, 19% yield). The cpd. (No.1009) (0.76 g) was dissolved in acetonitrile (5 ml), conc. HCl (0.31 g) was added into resultant soln. resultant mixt. was stirred at room temp. for 30 mins. Reaction mixt. was conc, resultant concentrate was washed with ether (20 ml), filtered and dried to give cpd. No. 1009 hydrochloride as yellow crystals (0.44 g, 51% yield). m.pt. 295 - 298 deg C (decomp).

bere

Dwg.0/0



Derwent World Patents Index

© 2003 Derwent Information Ltd. All rights reserved.

Dialog® File Number 351 Accession Number 9176140

2AT

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平4-208267

⑬ Int. Cl.⁵

C 07 D 235/02
A 61 K 31/415

識別記号

AAN
ABM

庁内整理番号

7327-4C

⑭ 公開 平成4年(1992)7月29日

※
審査請求 未請求 請求項の数 2 (全 21 頁)

⑮ 発明の名称 新規な複素環式化合物およびそれを含有する医薬組成物

⑯ 特 願 平2-337832

⑰ 出 願 平2(1990)11月30日

⑱ 発 明 者 石 黒 雅 春 山口県玖珂郡和木町和木6丁目1番2号 三井石油化学工業株式会社内

⑲ 発 明 者 北 原 巧 山口県玖珂郡和木町和木6丁目1番2号 三井石油化学工業株式会社内

⑳ 発 明 者 富 野 郁 夫 山口県玖珂郡和木町和木6丁目1番2号 三井石油化学工業株式会社内

㉑ 出 願 人 三井石油化学工業株式会社 東京都千代田区霞が関3丁目2番5号

㉒ 出 願 人 三井製薬工業株式会社 東京都中央区日本橋3丁目12番2号

㉓ 代 理 人 弁理士 平木 祐輔 外2名
最終頁に続く

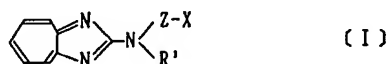
明 細 書

1. 発明の名称

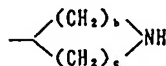
新規な複素環式化合物およびそれを含有する
医薬組成物

2. 特許請求の範囲

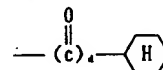
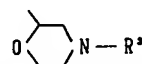
(1). 一般式 I



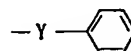
(式中、R'は水素原子、低級アルキル基またはベンゾイル基を示し、Zは単結合、低級アルキレン基または-CONH-(CH₂)_a- (aは0、1または2の数)を示し、Xは下記式



ル基、ハロゲン化フェノキシアルキル基もしくはハロゲン化ベンジル基で置換されていてもよく、任意の2個の環員炭素原子あるいは任意の1個の環員炭素原子と環員窒素原子は炭素数1~3の直鎖低級アルキレン基で結合されていてもよい)、



ハロゲン化フェニル基、



原子で置換されていてもよい)、



(R^1 および R^2 はそれぞれ独立に水素原子または低級アルキル基を示す) で表わされるシクロヘプトイミダゾール化合物またはその薬理学的に許容しうる塩類。

- (2) 一般式 [I] で表わされるシクロヘプトイミダゾール化合物またはその薬理学的に許容しうる塩類を有効成分として含有する医薬組成物。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、新規なシクロヘプトイミダゾール化合物、その薬理学的に許容しうる塩類または光学活性体、ならびにこれらの化合物を含有する人間用または動物用の新規な医薬に関するものであり、さらに詳細には、胃の運動性を刺激・亢進させることにより、遅延した胃の排出・空化、胃・食道逆流、鼓腸、消化不良、胃潰瘍等を改善・治療す

る医薬、また抗嘔気、抗嘔吐・悪心活性を有し、乗物酔い、動揺病、癌治療等における細胞増殖阻害剤、放射線等の照射により惹起される悪心・嘔吐を改善・治療する医薬、さらには不安、幻覚、妄想、躁病、精神分裂病、偏頭痛、群発性複合頭痛、三叉神経痛などの中枢神経系、末梢神経系の精神・神経障害等を予防・治療する医薬に関する。

(従来技術および発明が解決しようとする課題)

特開昭56-125384号公報(米国特許第4,258,188号明細書に対応する)には、2-(1-ピペラジニル)シクロヘプトイミダゾール誘導体の製法ならびに高血圧症の治療薬としての用途が開示されている。また本発明者らは上記2-(1-ピペラジニル)シクロヘプトイミダゾール誘導体のうち、若干の化合物に向精神作用、すなわち抗精神病作用、特に抗抑うつ活性等を見出し、哺乳類の精神病の治療薬に関する新たな医薬用途を特許出願した(特開昭60-260516号公報)。さらに特開昭64-3172号公報には、抗炎症作用および鎮痛作用を有するシクロヘプトイミダゾール誘導体が開示さ

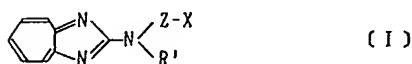
れている。

一方、最近テトラヒドロカルバゾロン誘導体であるGR38032Fあるいはベンズアミド誘導体であるザコブライド、BRL24924等の化合物が、5-HT₂受容体拮抗剤として検討され、抗嘔吐活性、胃運動促進作用、さらには抗不安、抗分裂病作用が明らかにされ、臨床研究も進められている(I. Monkovic; Drugs of the future, 14, 44, 1989およびJ. R. Fozard; Trends in Pharmacol. Sci., 8, 44, 1987)。

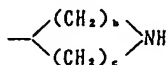
本発明者らは、上記の化合物とは化学構造の異なる化合物であって、制吐作用を有し、消化管運動を賦活し、消化管の機能改善作用を有する化合物を探索してゆけば、上記化合物にはない新たな特徴を有し、安全性の高い医薬を開発することができると考えて鋭意研究を進めたところ、特定のシクロヘプトイミダゾール化合物が5-HT₂受容体拮抗作用を有し、上記の目的に合致する生物活性を持つことを見出し、本発明を完成した。

(問題を解決するための手段)

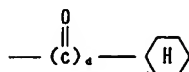
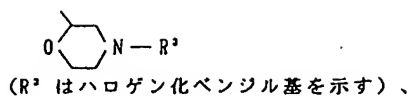
1 本発明は一般式 I



(式中、 R^1 は水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示し、Zは単結合、低級アルキレン基または $-\text{CONH}-(\text{CH}_2)_a-$ (aは0、1または2の数)を示し、Xは下記式

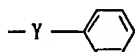


(bおよびcはb+c=3または4を満足する0の数または1以上の整数であり、環は低級アルキル基で、モノないしテトラ置換されていてもよく、環員窒素原子は低級アルキル基、ベンジル基、ハロゲン化フェノキシアルキル基もしくはハロゲン化ベンジル基で置換されていてもよく、任意の2個の環員炭素原子あるいは任意の1個の環員炭素原子と環員窒素原子は炭素数1~3の直鎖低級アルキレン基で結合されていてもよい)、



(dは0または1の数であり、環はアミノ基で置換されていてもよい)、

ハロゲン化フェニル基、

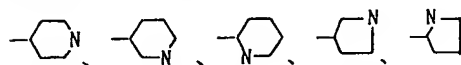
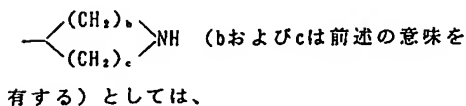


(Yは $\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C—}$ または $\text{—SO}_2\text{—}$ を示し、環はハロゲン原子で置換されていてもよい)、



(R³ および R³ はそれぞれ独立に水素原子または低級アルキル基を示す) で表わされるシクロ

7



を挙げることができる。これらの環は前記 R¹ で記載した低級アルキル基でモノないしテトラ置換されていてもよく、環員窒素原子に結合している水素原子が前記 R¹ で記載した低級アルキル基、ベンジル基、フロロフェノキシメチル、フロロフェノキシエチル、フロロフェノキシプロピル、クロロフェノキシメチル、クロロフェノキシエチル、クロロフェノキシプロピル、ブromoフェノキシメチル、ブromoフェノキシエチル、ブromoフェノキシプロピル等のハロゲン化フェノキシアルキル基、フロロベンジル基、クロロベンジル、ブromoベンジル等のハロゲン化ベンジル基で置換されていてもよい。

これらの環において、任意の2個の環員炭素原子あるいは任意の1個の環員炭素原子と環員

ヘプトイミダゾール化合物またはその薬理的に許容しうる塩類である。

本発明はさらに、一般式 [I] で表わされるシクロヘプトイミダゾール化合物またはその薬理的に許容しうる塩類を有効成分として含有する医薬組成物である。

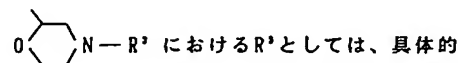
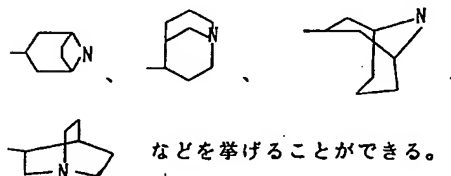
本発明のシクロヘプトイミダゾール化合物を特定する前記一般式 [I] において、R¹ として具体的には、水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基等の低級アルキル基、ベンゾイル基をあげることができる。

Zとして具体的には、単結合、メチレン基、エチレン基、分岐していてもよいプロピレン基、分岐していてもよいブチレン基などの低級アルキレン基、 $\text{—CONH(CH}_2\text{)}_a\text{—}$ (a は 0、1 または 2) を挙げることができる。

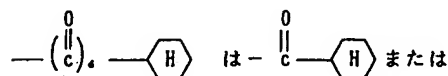
xは前述の意味を有し、個々には下記のを挙げることができる。


8

窒素原子が炭素数 1～3 の直鎖低級アルキレン基で結合されているものとしては、



には前記のハロゲン化ベンジル基を挙げることができる。







——であり、シクロヘキシル環にアミノ基が置換していてもよい。

ハロゲン化フェニル基としては、具体的には

9

10

フロロフェニル、クロロフェニル、ブロモフェニル等を挙げることができる。

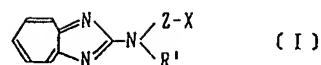
—Y—は——または—SO₂—であり、ベンゼン環に弗素、塩素、臭素などのハロゲン原子が置換していてもよい。

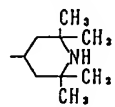
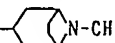
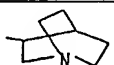
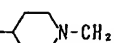

N^{R⁴}_{R⁵}におけるR⁴およびR⁵としては、それぞれ独立に水素原子、あるいはR¹で記載した低級アルキル基を挙げることができる。

一般式(I)の化合物の例として、第1表に示す化合物があげられる。

(本頁以下余白)

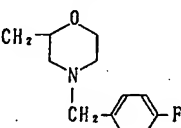
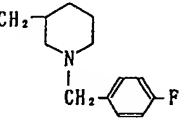
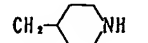
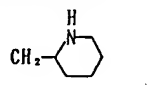
第 1 表



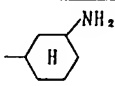
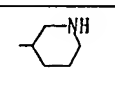
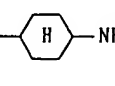
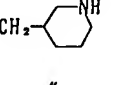
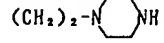
化合物番号	R ¹	Z-X	塩
1001	H		—
1005	H		—
1006	"	"	二塩酸塩
1009	H		—
1010	"	"	塩酸塩
1013	H		—
1017	H		—
1018	"	"	二臭化水素酸塩

1 1

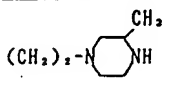
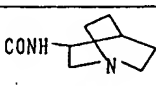
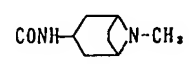
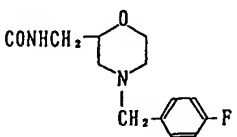
1 2

化合物番号	R ¹	Z-X	塩
1025	H		—
1026	"	"	二塩酸塩
1029	H		—
1030	"	"	二塩酸塩
1033	H		—
1034	"	"	二塩酸塩
1037	H		—
1038	"	"	二塩酸塩

1 3

化合物番号	R ¹	Z-X	塩
1041	H		—
1042	"	"	塩酸塩
1045	H		—
1046	"	"	二塩酸塩
1049	H		—
1050	"	"	塩酸塩
1053	H		—
1054	"	"	二塩酸塩
1057	H		—
1058	"	"	塩酸塩

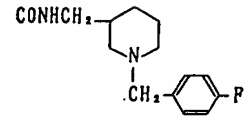


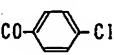

1 4

化合物 番 号	R ¹	Z-X	塩
1061	H		-
1062	"	"	二塩酸塩
1065	H		-
1066	H	"	塩酸塩
1069	H		-
1070	H	"	塩酸塩
1073	H		-
1074	H	"	塩酸塩


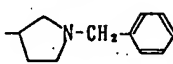

1 5

化合物 番 号	R ¹	Z-X	塩
1105	H	CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	-
1109	CH ₃	CH ₂ CH ₂ NHCH ₃	-
1110	"	"	塩酸塩
1113	H	N(CH ₃) ₂	-
1114	"	"	塩酸塩
1117	H	CH ₂ CH ₂ NH ₂	-
1118	"	"	塩酸塩
1121	H	CH ₂ CH ₂ NHC ₂ H ₅	-
1122	"	"	塩酸塩
1125	CH ₃	CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	-
1126	"	"	塩酸塩




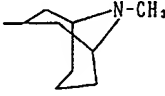
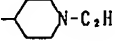
1 7

化合物 番 号	R ¹	Z-X	塩
1077	H		-
1078	H	"	塩酸塩
1081	H	CONH- 	-
1085	H	CO- 	-
1089	H	CO- 	-
1093	H	CO- 	-
1097	C ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ NH ₂	-
1098	"	"	二塩酸塩
1101	H	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	-

1 6

化合物 番 号	R ¹	Z-X	塩
1129	C ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	-
1130	"	"	塩酸塩
1133	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	-
1134	"	"	塩酸塩
1137	H	(CH ₂) ₄ N(C ₂ H ₅) ₂	-
1138	"	"	塩酸塩
1149	H	SO ₂ - 	-
1153	H		-
1154	"	"	二塩酸塩
1157	H		-
1158	"	"	二臭化水素酸塩

1 8

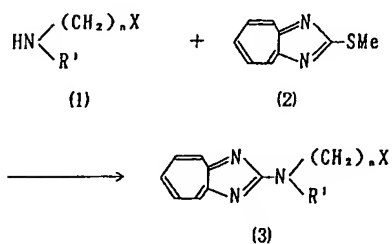
化合物 番号	R'	Z-X	塩
1161	H		-
1162	"	"	二塩酸塩
1165	CO- 		-
1166	"	"	臭化水素酸塩
1169	H		-
1170	"	"	二塩酸塩
1173	H		-
1174	"	"	塩酸塩

一般式 (I) で表される化合物は、例えば下記の方法によって製造することができる。下記反応式中の n は 0~4 の数、Me はメチル基、Ph はフェニル基を示し、その他の記号は前記の意味を有する。

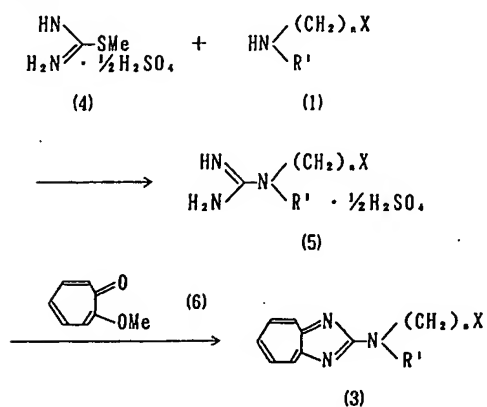
(本頁以下余白)

19

製法 A :



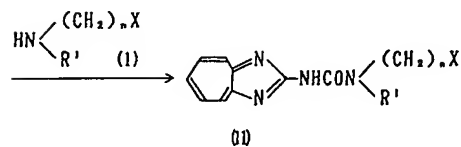
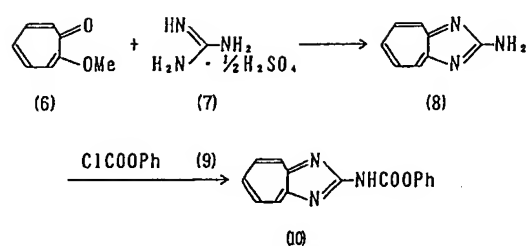
製法 B :



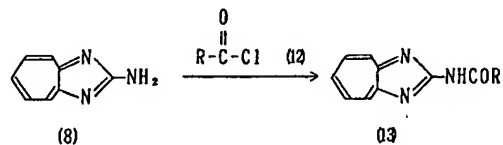
21

20

製法 C :



製法 D :



22

製法 A において、化合物(1)と(2)の反応は、一般に(1)/(2)のモル比=0.7~3.0 好ましくは1.0~2.0、20~170℃好ましくは50~150℃の温度で1~20時間好ましくは3~10時間行われ、これにより化合物(3)が生成する。この反応には必要に応じて溶媒を用いることができ、溶媒としてはアルコール系溶媒、特にn-ブタノール、n-アミルアルコール、n-ヘキシルアルコール等が好ましい。

製法 B において、化合物(4)と(1)の反応は、一般に(4)/(1)のモル比=0.3~2.0 好ましくは0.5~1.0、10~100℃好ましくは20~80℃の温度で1~60時間好ましくは4~40時間行われ、これにより化合物(5)が生成する。次いで化合物(5)と(6)を、一般に(5)/(6)のモル比=0.7~3.0 好ましくは1.0~2.0で、例えばナトリウムメトキシドのような酸捕捉剤の存在下に10~120℃好ましくは20~80℃で1~20時間好ましくは3~10時間反応させると、化合物(3)が生成する。この反応には必要に応じて溶媒を用いることができ、溶媒としてはアルコール系溶媒、特にメタノール、エタノール、n-ブ

ロパノール、i-プロパノール等が好ましい。

製法 C において、化合物(6)と(7)の反応は、製法 B における化合物(5)と(6)の反応と同様に行うことができ、これにより化合物(8)が生成する。次いで化合物(8)と(9)の反応は、一般に(8)/(9)のモル比=0.5~2.0 好ましくは0.7~1.5で、例えばトリエチルアミンのような酸捕捉剤の存在下に10~100℃好ましくは20~80℃の温度で1~20時間好ましくは2~10時間行うことができ、化合物(10)が生成する。この反応には必要に応じて溶媒を用いることができ、溶媒としては例えばメタノール、エタノール等のアルコール系、アセトニトリル、ジクロロメタン等があげられる。得られた化合物(10)と(1)との反応は、一般に(10)/(1)のモル比=0.3~2.0 好ましくは0.5~1.5で、例えば炭酸カリウムのような酸捕捉剤の存在下に10~120℃で1~20時間好ましくは3~10時間行うことができ、これにより化合物(11)が得られる。この反応には必要に応じて溶媒を用いることができ、溶媒としては例えばメタノール、エタノール等のアルコール

2 3

系、アセトニトリル、ジクロロメタン等があげられる。

製法 D において、化合物(8)と(12)の反応は、一般に(8)/(12)のモル比=0.5~2.0 好ましくは0.7~1.5で、例えばトリエチルアミン等の酸捕捉剤の存在下に10~100℃好ましくは20~80℃で1~10時間好ましくは2~8時間行われ、これにより化合物(13)が生成する。この反応には必要に応じて溶媒を用いることができ、溶媒としては例えばテトラヒドロフラン等のエーテル系、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素があげられる。

一般式(I)の化合物は不斉炭素原子を有する場合は通常はラセミ体として得られ、光学活性な酸によりジアステレオマー塩化するなどの光学分割方法により光学活性体に分割することができる。光学活性の原料化合物から光学活性化合物を合成することも当然可能である。

本発明の一般式(I)の化合物の薬理学的に許容しうる塩類には、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、酢

2 4

酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、グルコン酸塩、糖酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ナフタレンスルホン酸塩などの薬理学的に許容しうるアニオンを含有する非毒性酸付加塩を形成する酸から形成される塩類およびそれらの水和物ならびに第4級アンモニウム塩類およびそれらの水和物が包含される。これらの塩は合成経路中で生成することもあるが、遊離の化合物に前記の酸を作用させることによって得られる。

本発明の一般式(I)の化合物は、本発明者らの研究によれば、5-HT₂受容体拮抗作用を有し、胃内容物の排出遅延を改善する消化管運動機能亢進剤、制吐剤、抗不安剤、精神分裂病治療剤、偏頭痛治療剤、内臓痛治療剤、抗不整脈剤、呼吸器疾患治療剤として有用であることが明らかにされた。

一般式(I)の化合物は、通常医薬組成物の形で用いられ、経口、皮下、筋肉内、静脈内、鼻内、

2 5

2 6

皮膚透過および直腸経路といった種々の経路により投薬できる。

本発明は、製薬的に許容される担体と活性成分としての一般式(I)の化合物若しくはその薬理的に許容される前記の塩を含有する製薬組成物を包含する。薬学的に許容される塩には、前記の例えば酸付加塩および第4級アンモニウム塩が含まれる。

本発明の組成物は、例えば錠剤、カプセル、散剤、顆粒、トローチ、カシエー、エリキシル、乳濁液、乳液、シロップ、懸濁液、エアロゾル、軟膏、無菌注射液、成形パップ、軟質および硬質ゼラチンカプセル、坐薬および無菌包装粉末などの形にすることができる。製理薬的に許容される担体の例は、乳糖、ブドウ糖、蔗糖、ソルビトール、マンニトール、とうもろこし澱粉、結晶セルロース、アラビアゴム、リン酸カルシウム、アルギネート、ケイ酸カルシウム、微結晶セルロース、ポリビニルピロリドン、トラガカントガム、ゼラチン、シロップ、メチルセルロース、カルボキシメ

チルセルロース、メチルヒドロキシ安息香酸エステル、プロピルヒドロキシ安息香酸エステル、タルク、ステアリン酸マグネシウム、不活性なポリマー類、水または鉱油などである。

固定または液体組成物のいずれも、充填剤、結合剤、滑沢剤、湿潤剤、崩壊剤、乳濁および懸濁剤、保存剤、甘味剤あるいは芳香剤などを含有し得る。本組成物はまた、患者に投薬した後、活性成分が急速に、持続的にまたは遅延的に放出されるように処方することができる。

経口投与の場合、一般式(I)の化合物は、担体および希釈剤と混合され、錠剤、カプセル剤などの形にされる。非経口投与の場合、活性成分は10%ブドウ糖水溶液、等張・生理食塩水、無菌水あるいは類似の液体に溶解され、静脈内に点滴または注射により、あるいは筋肉内注射により投与されるべくバイアルまたはアンプルに密閉される。有利には、溶解補助剤、局所麻酔剤、保存剤および/または緩衝剤を媒体中に含有させることもできる。安定性を増すためには、本組成物をバイア

27

ルまたはアンプルに注入した後に凍結乾燥することも可能である。非経口投与の他の場合としては、エアロゾル剤、噴霧剤、吸入剤などとして経鼻的に投与される製剤がある。また、軟膏剤、パップ剤として経皮的に投与される製剤もあげられる。この場合成形パップやテープ剤が有利である。

本組成物は単位投薬量形状あたり一般に0.001ないし500mg、好ましくは0.005ないし250mgの活性成分を含有する。

一般式(I)の化合物は広い投薬量範囲にわたって有効である。例えば、一日あたりの投薬量は普通0.0001mg/kgないし50mg/kgの範囲にある。実際に投与される化合物の量は、投与される化合物により、また個々の患者の年齢、体重、反応、患者の症状の程度、投与経路等により、医者により決定される。従って、上記の投薬量範囲は本発明の範囲を限定するものではない。一日の投薬回数は通常1~6回、好ましくは1~4回が適当である。

一般式(I)の化合物はそれ自体で有効な胃運

28

動増強剤、制吐剤、抗不安剤、抗精神病薬、抗不整脈剤等となりうるが、必要ならば1種またはそれ以上の他の同効薬との組合せによっても投薬できる。

本発明の一般式(I)の化合物の製造および生物学的活性につき、以下に一連の実施例、参考例および実験例によってさらに詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。また以下に示す医薬組成物の実施例において、活性成分としては一般式(I)の化合物の1種または数種が用いられる。

(実施例)

本発明の化合物の合成:

実施例1A

製法Aによる化合物Na1009および1010の合成

3-アミノキヌクリジン ($R^1=H$, $n=0$, $X=$



である式(1)の化合物) 2.00g(0.0159

モル) および 2-メチルチオシクロヘプトイミダゾール (式(2)の化合物) 2.79g(0.0159モル) を n

29

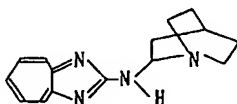
30

第 2 表 (1)

化合物 番 号	収 率 (%)	融 点 (°C)	¹ H-NMRスペクトル (CDCl ₃ 溶液、δ ppm)
1001 (遊 離)	Y ₁ =29	196~198	8.2~7.3(5H, m), 6.4~6.1(m, 1H), 4.8~4.3(m, 1H), 2.3~1.9(m, 3H), 1.36(s, 6H), 1.17(s, 6H)
1005 (遊 離)	Y ₁ =12	油状物	1.6~2.5(11H, m), 3.14(2H, m), 4.34(1H, m), 7.2~8.2(5H, m)
1006 (2HCl塩)	Y ₂ =52	200~205 (分 解)	[CDCl ₃ -CD ₃ OD] 2.1~4.4(14H, m), 8.0~8.7(5H, m)
1009 (遊 離)	Y ₁ =19	油状物	1.4~3.7(11H, m), 4.3(1H, m), 7.3~8.2(5H, m)
1010 (HCl塩)	Y ₂ =51	295~298 (分 解)	1.6~4.0(11H, m), 4.65(1H, m), 7.3~8.3(5H, m)

ーアミルアルコール20ml中で5時間還流した。反応混合物をエバポレーターで濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=4:1で展開)により処理すると、

次式



の化合物Na1009が0.76g(収率19%)得られた。この化合物0.76gをアセトニトリル5mlに溶解し、濃塩酸0.31gを加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、エーテル20mlで洗浄し、濾過して乾燥すると、化合物Na1009塩酸塩、すなわち化合物Na1010が黄色結晶として0.44g(収率51%)得られた。融点295~298°C(分解)。

この方法と同様にして合成された本発明の化合物を第2表に示す。この表中、Y₁は2-メチルシクロヘプトイミダゾール基準の遊離化合物の収率、Y₂は遊離化合物基準の塩の収率(いずれもモル%)を表す。

3 1 .

3 2

第 2 表 (2)

化合物 番 号	収 率 (%)	融 点 (°C)	¹ H-NMRスペクトル (CDCl ₃ 溶液、δ ppm)
1013 (遊 離)	Y ₁ =37	156~160	1.5~3.0(8H, m), 3.52(2H, s), 4.14(1H, m), 7.2~8.1(10H, m)
1153 (遊 離)	Y ₁ =49	油状物	1.7~3.1(7H, m), 3.68(2H, s), 7.34(5H, m), 7.4~8.2(5H, m)
1154 (2HCl塩)	Y ₂ =45	140~141	[CDCl ₃ -CD ₃ OD] 2.2~5.3(9H, m), 7.4~8.6(10H, m)
1157 (遊 離)	Y ₁ =38	油状物	8.2~7.3(5H, m), 4.6~2.8(5H, m), 2.4~2.2(m, 2H)
1158 (2HCl塩)	Y ₂ =90	210~212 (分 解)	[CDCl ₃ -CD ₃ OD] 2.53(2H, m), 3.5~5.2(5H, m), 8.1~8.7(5H, m)

3 3

第 2 表 (3)

化合物 番 号	収 率 (%)	融 点 (°C)	¹ H-NMRスペクトル (CDCl ₃ 溶液、δ ppm)
1161 (遊 離)	Y ₁ =7	油状物	1.4~3.6(14H, m), 7.4~8.2(5H, m)
1162 (2HCl塩)	Y ₂ =90	144~150	[CDCl ₃ -CD ₃ OD] 1.4~4.4(14H, m), 7.5~8.3(5H, m)
1165 (HBr塩)	Y ₂ =20	240~246 (分 解)	[CDCl ₃ -CD ₃ OD] 2.3(2H, m), 3.1~5.0(7H, m), 7.5~7.8(5H, m), 8.68(3H, m), 9.2(2H, m)
1129 (遊 離)	Y ₁ =39	油状物	8.1~7.3(m, 5H), 4.2~3.9(m, 2H), 3.9~3.5(m, 2H), 3.1~2.6(m, 6H), 1.2~0.8(m, 9H)
1130 (HCl塩)	Y ₂ =73	65~68	8.2~7.4(m, 5H), 4.3~4.0(m, 2H), 4.0~3.7(m, 2H), 3.3~2.8(m, 6H), 1.5~0.9(m, 9H)

3 4

第 2 表 (4)

化合物 番 号	収 率 (%)	融 点 (°C)	¹ H-NMRスペクトル (CDCl ₃ 溶液、 δ ppm)
1133 (遊 離)	Y ₁ =11	油状物	1.02(6H, t, J=7Hz), 1.87(2H, m), 2.52(6H, m), 4.0(2H, t, J=7Hz), 6.7~7.4(5H, m)
1134 (2HCl塩)	Y ₂ =74	72~74 (分 解)	[CDCl ₃ +DMSO-d ₆] 1.25(6H, t, J=7Hz), 2.01(m, 2H), 4.3~2.5(m, 8H), 8.2~7.3(m, 5H)
1137 (遊 離)	Y ₁ =32	油状物	1.08(6H, t, J=7Hz), 2.68(6H, m), 3.74(2H, t, J=7Hz), 7.3~8.1(5H, m)
1138 (2HCl塩)	Y ₂ =84	109~115	[CDCl ₃ +DMSO-d ₆] 1.26(6H, t, J=7Hz), 2.3~2.0(4H), 4.2~2.8(m, 8H), 8.2~7.3(m, 5H)
1113 (遊 離)	Y ₁ =39	油状物	8.2~7.3(m, 5H), 2.48(s, 6H)

3 5

第 2 表 (6)

化合物 番 号	収 率 (%)	融 点 (°C)	¹ H-NMRスペクトル (CDCl ₃ 溶液、 δ ppm)
1126 (遊 離)	Y ₂ =64	85~88	1.5(6H, t, J=7Hz), 3.1~3.5(6H, m), 3.57(3H, s), 4.42(2H, m), 7.6~8.4(5H, m)
1097 (遊 離)	Y ₁ =35	油状物	8.2~7.3(m, 5H), 3.6~2.4(m, 6H), 1.16(t, 3H, J=7Hz)
1098 (2HCl塩)	Y ₂ =60	>300	[CDCl ₃ +DMSO-d ₆] 8.5~7.8(m, 5H), 4.2~2.9(m, 6H), 1.48(t, 3H, J=7Hz)
1101 (遊 離)	Y ₁ =41	106~108	8.2~7.3(m, 5H), 6.60(br, 1H), 3.78(q, 2H, J=5Hz), 2.64(t, 2H, J=5Hz), 2.30(s, 6H)
1105 (遊 離)	Y ₁ =6	87~92	1.08(6H, t, J=7Hz), 2.68(6H, m), 3.74(2H, t, J=7Hz), 7.3~8.1(5H, m)

3 7

第 2 表 (5)

化合物 番 号	収 率 (%)	融 点 (°C)	¹ H-NMRスペクトル (CDCl ₃ 溶液、 δ ppm)
1114 (HCl塩)	Y ₂ =60	280~282 (分 解)	[CDCl ₃ +DMSO-d ₆] 8.7~7.9(m, 5H), 2.85(s, 6H)
1117 (遊 離)	Y ₁ =58	油状物	[CDCl ₃ +DMSO-d ₆] 8.2~7.3(m, 6H), 3.9~3.6(m, 2H), 3.03(t, 2H, J=5Hz), 1.68(br, 2H)
1118 (HCl塩)	Y ₂ =39	255~260 (分 解)	[CDCl ₃ +DMSO-d ₆] 8.3~7.5(m, 5H), 4.2~4.0(m, 2H), 3.30(t, 2H, J=5Hz)
1121 (遊 離)	Y ₁ =38	油状物	8.2~7.3(m, 5H), 3.7~3.2(m, 6H), 1.18(t, 3H, J=7Hz)
1122 (HCl塩)	Y ₂ =68	190~193 (分 解)	[CDCl ₃ +DMSO-d ₆] 8.7~7.9(m, 5H), 4.5~3.8(m, 6H), 1.45(t, 3H, J=7Hz)
1125 (遊 離)	Y ₁ =11	油状物	1.08(6H, t, J=7Hz), 2.5~2.9(6H, m), 3.44(3H, s), 3.90(2H, t, J=7Hz), 7.3~8.1(5H, m)

3 6

第 2 表 (7)

化合物 番 号	収 率 (%)	融 点 (°C)	¹ H-NMRスペクトル (CDCl ₃ 溶液、 δ ppm)
1109 (遊 離)	Y ₁ =40	油状物	8.2~7.4(m, 5H), 4.2~3.5(m, 4H), 3.06(s, 3H), 2.28(s, 3H)
1110 (HCl塩)	Y ₂ =76	223~227	8.6~7.9(m, 5H), 4.4~3.8(m, 4H), 3.44(s, 3H), 2.62(s, 3H)
1033 (遊 離)	Y ₁ =67	油状物	1.1~2.1(5H, m), 2.58(2H, m), 3.1(2H, m), 3.62(2H, m), 7.2~8.2(5H, m)
1034 (2HCl塩)	Y ₂ =72	215~220 (分 解)	[CDCl ₃ -CD ₃ OD] 1.6~2.3(5H, m), 2.98(2H, m), 3.2~3.8(4H, m), 8.0~8.6(5H, m)
1037 (遊 離)	Y ₁ =43	油状物	1.2~3.9(11H, m), 7.4~8.2(5H, m)

3 8

第 2 表 (8)

化合物 番 号	収 率 (%)	融 点 (°C)	¹ H-NMRスペクトル (CDCl ₃ 溶液、δ ppm)
1038 (2HCl塩)	Y ₂ =73	271~274 (分 解)	[CDCl ₃ -CD ₃ OD] 1.6~4.2(11H, m), 8.0~8.7(5H, m)
1041 (遊 離)	Y ₁ =31	油状物	8.2~7.3(5H, m), 4.0~2.1(13H, m)
1042 (HCl塩)	Y ₂ =70	210~212	[CDCl ₃ +DMSO-d ₆] 8.7~7.9(5H, m), 4.8~2.5(13H, m)
1045 (遊 離)	Y ₁ =80	油状物	1.4~3.4(8H, m), 4.2(1H, m), 7.2~8.2(5H, m)
1046 (2HCl塩)	Y ₂ =24	110~116 (分 解)	[CDCl ₃ -CD ₃ OD] 1.8~4.8(9H, m), 8.0~8.6(5H, m)
1049 (遊 離)	Y ₁ =28	油状物	8.2~7.3(5H, m), 4.0~2.0(13H, m)

3 9

第 2 表 (9)

化合物 番 号	収 率 (%)	融 点 (°C)	¹ H-NMRスペクトル (CDCl ₃ 溶液、δ ppm)
1050 (HCl塩)	Y ₂ =83	163~167 (分 解)	[CDCl ₃ +DMSO-d ₆] 8.8~7.9(5H, m), 4.9~2.4(13H, m)
1053 (遊 離)	Y ₁ =58	油状物	1.1~3.8(11H, m), 7.2~8.2(5H, m)
1054 (2HCl塩)	Y ₂ =72	277~279 (分 解)	[CDCl ₃ -CD ₃ OD] 1.2~3.8(11H, m), 8.0~8.6(5H, m)
1057 (遊 離)	Y ₁ =36	油状物	8.2~7.3(5H, m), 6.5~6.2(br, 1H), 3.9~3.6(2H, m), 3.0~2.3(10H, m)
1058 (HCl塩)	Y ₂ =83	243~246	[CDCl ₃ +DMSO-d ₆] 8.7~7.9(5H, m), 4.3~3.4(12H, m)
1061 (遊 離)	Y ₁ =38	油状物	1.04(3H, d, J=7Hz), 1.7~3.9(11H, m), 7.4~8.2(5H, m)

4 0

第 2 表 (10)

化合物 番 号	収 率 (%)	融 点 (°C)	¹ H-NMRスペクトル (CDCl ₃ 溶液、δ ppm)
1062 (2HCl塩)	Y ₂ =72	154~160 (分 解)	[CDCl ₃ -CD ₃ OD] 1.44(3H, d, J=7Hz), 3.0~4.3(11H, m), 8.0~8.6(5H, m)
1169 (遊 離)	Y ₁ =38	油状物	7.8~6.9(m, 5H), 3.5~0.9(m, 16H)
1170 (2HCl塩)	Y ₂ =80	60~63	9.0(br, 1H), 8.0~7.0(m, 5H), 3.9~1.0(m, 16H)
1173 (遊 離)	Y ₁ =17	油状物	1.13(3H, t, J=7Hz), 1.5~3.1(10H, m), 4.16(1H, m), 7.4~8.2(5H, m)
1174 (HCl塩)	Y ₂ =45	230~235 (分 解)	[CDCl ₃ -CD ₃ OD] 1.49(3H, t, J=7Hz), 2.2~3.8(10H, m), 4.44(1H, m), 7.8~8.5(5H, m)

4 1

第 2 表 (11)

化合物 番 号	収 率 (%)	融 点 (°C)	¹ H-NMRスペクトル (CDCl ₃ 溶液、δ ppm)
1149 (遊 離)	Y ₁ =29	123~128	8.2~7.3(m, 10H), 6.6~6.4(m, 1H)

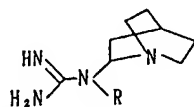
(本頁以下余白)

4 2

実施例 2 A

製法 B による化合物 Na1009 の合成

3-アミノキヌクリジン 2.00g(0.0159モル)、2-メチルチオアミジン硫酸塩〔式(4)の化合物〕2.21g(0.0159モル) および水 20ml を一緒に仕込み、室温で 50 時間攪拌した後、エバポレーターで濃縮した。残留物にアセトン 20ml を加えて結晶化させ、濾過して乾燥すると、次式



の化合物が 4.42g 得られた。次いでこの化合物 2.42g に 28% ナトリウムメトキシドメタノール溶液 2.15g、トロポロンメチルエーテル 1.51g およびエタノール 20ml を加え、3 時間還流した。反応混合物をジクロロメタンで抽出し、ジクロロメタン層を濃縮し、濃縮物をシリカゲルクロマトグラフィ（ジクロロメタン：メタノール=4：1で展開）により処理すると、化合物 Na1009 が 0.31g（収率 11%）得られた。

4 3

第 3 表

化合物番号	収率 (%)	融点 (°C)	¹ H-NMR スペクトル (CDCl ₃ 溶液, δ ppm)
1017 (遊離)	Y ₁ =11	油状物	1.6~3.2(8H, m), 4.12(1H, m), 7.2~8.1(5H, m)
1018 (2HCl 塩)	Y ₂ =43	245~246 (分解)	[CDCl ₃ -CD ₃ OD] 2.0~4.8(9H, m), 8.0~8.7(5H, m)
1021 (遊離)	Y ₁ =15	油状物	1.6~4.1(15H, m), 6.7~8.1(9H, m)
1022 (2HCl 塩)	Y ₂ =50	154~157 (分解)	1.6~4.4(15H, m), 6.7~8.2(9H, m)
1025 (遊離)	Y ₁ =12	油状物	1.8~4.0(11H, m), 6.8~8.1(9H, m)
1026 (2HCl 塩)	Y ₂ =73	165~168	[CDCl ₃ -CD ₃ OD] 3.1~4.5(11H, m), 7.0~8.5(9H, m)
1029 (遊離)	Y ₁ =8	油状物	1.2~3.7(13H, m), 6.7~8.2(9H, m)
1030 (2HCl 塩)	Y ₂ =72	180~185	1.6~4.4(13H, m), 6.8~8.6(9H, m)

4 5

この方法と同様にして、第 3 表に示す化合物を合成した。表中の Y₁ および Y₂ は前記の意味を有する。

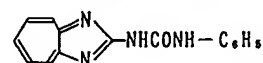
(本頁以下余白)

4 4

実施例 3 A

製法 C による化合物 Na1065 および 1066 の合成

トロポロンメチルエーテル 5.00g(0.0368モル)、硫酸グアニジン 3.97g(0.0368モル)、28% ナトリウムメトキシドメタノール溶液 7.10g(0.0368モル) およびエタノール 30ml を一緒に仕込み、5 時間還流した。反応混合物を水 100ml に注ぎ、ジクロロメタン各 200ml で 2 回抽出した。ジクロロメタン層を濃縮し、残留物をジクロロメタン 30ml に溶解し、これにクロロ炭酸フェニル 4.70g(0.0300モル) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に水 30ml を加え、ジクロロメタン層を濃縮し、濃縮物をヘキサンで洗浄すると、次式



のシクロヘプトイミダゾール-2-フェニルカルバメートが黄色結晶として 3.13g(収率 40%) 得られた。融点 223~225°C。

得られた化合物 3.13g をジクロロメタン 20ml に

4 6

第 4 表 (1)

化合物 番 号	収 率 (%)	融 点 (°C)	¹ H-NMRスペクトル (CDCl ₃ 溶液、δ ppm)
1065 (遊 離)	Y ₁ =40	280~283	1.5~4.2(12H, m), 7.8~8.8(5H, m)
1066 (HCl塩)	Y ₂ =72	>300	[CDCl ₃ +DMSO-d ₆] 1.8~4.5(12H, m), 7.9~8.8(5H, m) 10.8(br, 1H)
1069 (遊 離)	Y ₁ =16	油状物	1.6~4.4(14H, m), 7.8~8.9(5H, m)
1070 (HCl塩)	Y ₂ =92	>300	[CDCl ₃ +DMSO-d ₆] 1.8~4.6(14H, m), 7.9~9.0(5H, m) 10.6(br, 1H)
1073 (遊 離)	Y ₁ =40	油状物	2.0~4.0(11H, m), 6.8~8.9(9H, m)

溶解し、28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液4.64g(0.0240モル)および3-アミノキヌクリン1.51g(0.0120モル)を一緒に仕込み、5時間攪拌した。反応混合物を水30mlに注ぎ、ジクロロメタン層を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=3:1で展開)により処理すると、次式



の化合物No1065が黄色結晶として1.44g(収率40.3%)得られた。融点280~283°C。この化合物を実施例1Aと同様にして塩酸塩に導くと、化合物No1066が72%の収率で得られた。融点>300°C。

この方法と同様にして合成された本発明の化合物を第4表に示す。式中のY₁およびY₂は前記の意味を有する。

(本頁以下余白)

4 7

第 4 表 (2)

化合物 番 号	収 率 (%)	融 点 (°C)	¹ H-NMRスペクトル (CDCl ₃ 溶液、δ ppm)
1074 (HCl塩)	Y ₂ =95	165~170	[CDCl ₃ +DMSO-d ₆] 2.4~4.3(11H, m), 7.2~9.0(9H, m) 11.0(br, 1H)
1077 (遊 離)	Y ₁ =26	油状物	1.5~3.6(13H, m), 6.8~8.8(9H, m)
1078 (HCl塩)	Y ₂ =92	174~180	[CDCl ₃ +DMSO-d ₆] 1.6~3.9(13H, m), 7.0~8.9(9H, m) 11.1(br, 1H)
1087 (遊 離)	Y ₁ =96	>300	6.90(d, 2H, J=7Hz), 7.48(d, 2H, J=7Hz), 7.2~8.2(m, 5H)

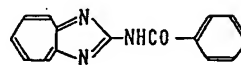
(本頁以下余白)

4 9

実施例 4 A

製法 D による化合物 No 1085 の合成

出発物質として必要な2-アミノシクロヘプトイミダゾール(式(8)の化合物)は、実施例3Aの第1節と同様にして合成できる。この化合物2.00g(0.0138モル)をジクロロメタン20mlに溶解し、トリエチルアミン2.79g(0.0276モル)およびベンゾイルクロリド1.94g(0.0138モル)を加え、3時間還流した。反応液を水10mlに注ぎ、ジクロロメタン層をエバポレーターで濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルで展開)により処理すると、次式



の化合物No1085が黄色結晶として1.31g(収率38%)得られた。融点148~150°C。

この方法と同様にして、第5表に示す化合物を合成した。

5 0

第 5 表

化合物 番 号	収 率 (%)	融 点 (°C)	¹ H-NMRスペクトル (CDCl ₃ 溶液、δ ppm)
1085 (遊 離)	Y ₁ =38	148~150	8.2~7.9(4H, m), 7.6~7.3(6H, m) 6.60(br, 1H)
1089 (遊 離)	Y ₁ =71	236~239	[CDCl ₃ +DMSO-d ₆] 8.8~8.4(m, 2H), 8.12(d, 2H, J=8Hz) 8.3~7.9(m, 3H), 7.44(d, 2H, J=8Hz)
1093 (遊 離)	Y ₁ =66	233~235	[CDCl ₃ +DMSO-d ₆] 8.8~8.4(m, 2H), 8.2~7.8(m, 3H), 3.1~2.4(m, 2H), 2.2~1.1(m, 10H)

(本頁以下余白)

実施例 1 B

活性成分10mgを含有する錠剤は以下のようにして製造される。

	錠剤当り
活性成分	10mg
トウモロコシデンプン	55mg
結晶セルロース	35mg
ポリビニルピロリドン	5mg
(10%水溶液として)	
カルボキシメチルセルロース・	
カルシウム	10mg
ステアリン酸マグネシウム	4mg
タルク	1mg

合計 120mg

活性成分、澱粉および結晶セルロースを80メッシュふるいを通し、完全に混合する。得られた粉末にポリビニルピロリドン溶液を混合し造粒した後、18メッシュのふるいを通す。このようにして製造した顆粒を50~60℃で乾燥し、再度18メッシュのふるいにより整粒する。前もって80メッシュ

5 1

のふるいにかけておいたカルボキシメチルセルロースカルシウムおよびステアリン酸マグネシウムおよびタルクを顆粒に加え、混合した後、製錠機により各々120mgの重量の錠剤を製造する。

実施例 2 B

活性成分200mgを含有する錠剤は以下のようにして製造される。

	錠剤当り
活性成分	200mg
トウモロコシデンプン	50mg
結晶セルロース	42mg
軽質無水ケイ酸	7mg
ステアリン酸マグネシウム	1mg

合計 300mg

上記成分を80メッシュふるいを通し、完全に混合する。得られた粉末を圧縮成形し、重量300mgの錠剤を製造する。

実施例 3 B

活性成分2.5mgを含有する舌下錠は以下のようにして製造される。

5 3

5 2

舌下錠当り

活性成分	2.5mg
マンニトール	56.5mg
ヒドロキシプロピルメチル	
セルロース	5.0mg
ステアリン酸マグネシウム	1.5mg

合計 65.5mg

ステアリン酸マグネシウムを除く上記成分を80メッシュふるいを通し、完全に混合する。純粋な水の適当容量を加え、そして粉末体を造粒する。乾燥後、粉状体をふるいそしてステアリン酸マグネシウムと混合し、適当なパンチを用いて錠剤に圧縮する。

実施例 4 B

活性成分0.5mgを含有するカプセル剤は以下のようにして製造される。

(本頁以下余白)

5 4

カプセル当り

活性成分	0.5mg
乳糖	98.5mg
ステアリン酸マグネシウム	1.0mg

合計 100.0mg

上記成分を混ぜ合せ、80メッシュふるいを通し、完全に混合する。得られた粉末を100mgずつカプセルに充填する。

実施例 5 B

活性成分100mgを含有するカプセル剤は以下のようにして製造される。

カプセル当り

活性成分	100mg
トウモロコシデンプン	40mg
乳糖	5mg
ステアリン酸マグネシウム	5mg

合計 150mg

上記成分を混ぜ合せ、80メッシュふるいを通し、完全に混合する。得られた粉末を150mgずつカプセルに充填する。

5 5

アンプル当り

活性成分	50mg
塩化ナトリウム	1.8mg
注射用蒸留水	適量

合計 2ml

実施例 9 B

活性成分5mgを含有するシロップは以下のようにして製造される。

1服用単位当り

活性成分	5mg
蔗糖	2.5g
グリセリン	0.5g
蒸留水	適量

合計 5.0ml

必要に応じて緩衝剤、着色剤、風味剤、保存剤を適量添加することができる。

実施例10B

活性成分10 μ gまたは100 μ gを含有する鼻用組成物は以下のようにして製造される。

5 7

実施例 6 B

活性成分5mgを含有するバイアル入り用時溶解注射剤は以下のようにして製造される。

バイアル当り

活性成分	5mg
マンニトール	50mg

用時、注射用蒸留水1mlを用いて溶解し、使用する。

実施例 7 B

活性成分100 μ gまたは500 μ gを含有するアンプル入り注射剤は以下のようにして製造される。

アンプル当り

活性成分	100 μ gまたは500 μ g
希塩酸を加えて	pH3.5
塩化ナトリウム注射液	適量

合計 1ml

実施例 8 B

活性成分50mgを含有するアンプル入り注射剤は以下のようにして製造される。

5 6

活性成分	10 μ gまたは100 μ g
塩化ベンザルコニウム	0.1mg
生理食塩水	0.6mlまたは0.9ml
蒸留水	適量

合計 1.0ml

得られた溶液を0.2 μ m フィルターで濾過し、鼻用噴霧ポンプ中に充填するか、またはゼラチン状スポンジを濾液で浸す。

実施例11B

活性成分20mgを含有する懸濁エアロゾルは以下のようにして製造される。

1缶当り

活性成分	20mg
オレイン酸	4mg
トリクロルフルオルメタン	4.5g
ジクロルジフルオルメタン	12.5g

オレイン酸をトリクロルフルオルメタンと10~15℃の温度で混合し、そして活性成分を溶液内に混入する。この懸濁液をアルミニウムエアロゾル

5 8

缶中に計量し、ジクロロジフルオルメタンをこの缶中に加圧充填する。

実施例12B

活性成分17.5mgを含有する粘着性貼付製剤は以下のようにして製造される。

ポリアクリル酸アンモニウム10部を水60部に溶解する。一方グリセリンジグリシジルエーテル2部を水10部に加熱しつつ溶解する。更にもう一方でポリエチレングリコール(グレード400)10部、水10部、活性成分1部を攪拌溶解する。ついでポリアクリル酸アンモニウムの水溶液を攪拌しつつグリセリンジグリシジルエーテルの水溶液およびポリエチレングリコールの活性成分含有水溶液を添加混合した薬物含有含水ゲル用溶液を、柔軟性のあるプラスチックフィルムに活性成分が平方センチメートル当り0.5mgとなるように塗布し、表面を剝離紙で覆い35平方センチメートルに切断して製剤とする。

実施例13B

活性成分10mgを含有する粘着性貼付剤は以下の

ようにして製造される。

ポリアクリル酸ナトリウム100部、グリセリン100部、水150部、トリエポキシプロピルイソシアヌレート0.2部、エタノール100部、ミリスチン酸イソプロピル25部、プロピレングリコール25部および活性成分15部の混合水溶液を調製した。次にこの溶液をレーヨン不織布とポリエチレンフィルムとからなる複合フィルムの不織布面に100 μ m厚に塗布して薬剤含有の粘着剤層を形成した。この層中に含まれる放出補助物質(ミリスチン酸イソプロピルおよびプロピレングリコール)の含量は約20重量%であった。その後25℃で24時間架橋し、上記粘着剤界面に剝離フィルムを貼り合せ、更にこれを35平方センチメートルに切断して製剤とする。

本発明に用いられる一般式(I)の化合物の生物活性につき、以下のようにin vitroおよびin vivoの試験を行った。

麻酔したラットにおいて、5-HT(20~50 μ g/kg)の急速なボラス(bolus)静脈内注射によって誘

59

起されたフォンベゾルトーヤーリッシュ反射(以下B-J反射)である、反射迷走神経刺激による初期の急激な反射性徐脈(initial abrupt cardiac slowing)および付随する血圧降下に対する一般式(I)の化合物の阻害作用を、薬用量を変えて検討した。

またウサギより摘出した心房標本を用い、5-HTで誘発した頻脈に対する一般式(I)の化合物の阻害作用も検討した。更にモルモットより摘出した胃条片標本、即ち胃底部輪走筋標本または小湾部縦走筋標本を用い、電気刺激によって誘発された収縮に対する一般式(I)の化合物の増強効果を調べた。

次に絶食ラットにフェノールレッドを含有するメチルセルロース溶液をテストミールとして与える前に被験薬を投与し、胃内容物排出の増強能を調べた。またイヌにおいて、ストレインゲージ(Star Medical:F-081S)を胃体部に縫いつけて軽麻酔下または覚醒下で、胃運動に対する被験薬の活性を検討した。

60

更にマウスにコレラ毒素を与えて誘発した分泌性下痢、あるいはマウスに5-HTの前駆体である5-HTPを投与して誘発した胃腸管の運動性の増加の如き機能異常が、一般式(I)の被験薬でどの程度抑制されるかを検討した。

更にイヌを用い、5-FU、シスプラチン、シクロホスファミド、ドキソルビシン、CuSO₄またはアポモルフィン誘発性の嘔吐を惹起せしめ、被験薬による嘔吐の抑制・阻止効果を調べた。またイヌの代わりに、フェレット、unksなどの動物を用い、一般式(I)の制吐作用を検討した。

一方、麻酔ラットにノルエピネフリンを用いて誘発した不整脈に対する被験薬の阻害効果も調べた。更に被験薬の鎮痛活性、抗不安活性、抗分裂病活性等も実験動物において試験した。即ちマウスをストレスの多い条件下におき、被験化合物を投与し、接近志向の社会的行動の正常化を観察した。また鼻炎、肺機能低下反射作用等に対する改善、拮抗作用も検討した。

実験例1 B-J反射

61

62

フォザードら(Fozard, JR and Host, M: British J. Pharmacol. 77:520, 1982)の方法に準じて、B-J反射に対する作用を調べた。即ちウレタン(1.2g/kg i.p.)麻酔ラットの血圧と心拍数をポリグラフで記録した。ラットにセロトニン(5-HT)40 μ g/kgを静脈内投与して安定した反射性徐脈が生じることを確認した後、被験薬を静脈内投与し、その5分後に再度5-HT 40 μ g/kgを投与して生じた反射性徐脈を被験薬投与前の反応と比較し抑制率を求めた。なお、被験薬が水に不溶で静脈内投与ができない場合は、5-HT投与前20分に腹腔内投与した。その結果を第6表に示す。

実験例2 ウサギ摘出右心房標本

ペントバルビタール麻酔したウサギの心臓を摘出し、右心房標本を作製した。アトロピン2 μ Mを予め加えたクレブス-ヘンゼライト液(Krebs-Henzeleit)で満たしたマグナス管中に右心房標本を懸垂し、5-HT 8 μ g/mlを加えて頻脈を起こさせた。被験薬は5-HT投与5分前にマグナス管に加え、5-HTによる頻脈の抑制作用を求めた。その結

果を第6表に示す。

実験例3 モルモット摘出胃条片標本

バックハイトら(Bachheit, KH et al: J. Pharm. Pharmacol. 37:664, 1985)の方法に準じて、24時間絶食したハートレー系モルモットの胃を摘出し、小湾部縦走筋標本を作製して、マグナス管中に懸垂した。電気刺激により生じる胃条片の収縮が安定したところで被験薬を加え、収縮力増強作用を観察した。その結果を第6表に示す。

実験例4 ラット胃排出能

24時間絶食させたウイスター系ラットに0.05%のフェノールレッドを含む1.5%メチルセルロース懸濁液をテストミールとして経口投与し、その15分後に胃を摘出し、胃内に残留しているフェノールレッドの含量を測定することによって、胃内容物残留量を求めた。フェノールレッドの測定は、摘出した胃に0.1N NaOHを加えてポリトロンで破砕し、トリクロロ酢酸で除蛋白後、さらに0.5N NaOHでアルカリ性となし、560nmの吸光度を測定することにより行った。胃内容物排泄率(GER)

6 3

は、テストミール投与直後の動物(ゼロ時間動物)の胃内容物残留物の吸光度と、被験薬投与動物の胃内容物残留物の吸光度を用いて下式により求めた。その結果を第7表に示す。

$$GER(\%) = \left(1 - \frac{\text{被験薬投与動物の吸光度}}{\text{ゼロ時間動物の吸光度}}\right) \times 100$$

実験例5 スンクス-シスプラチン嘔吐

実験開始12時間前にエーテル麻酔下に薬物投与用の静脈カニューレをスンクス(27-38g)の頸静脈に植え込んだ。実験は被験薬を背部皮下に投与し、その30分後にシスプラチン40mg/kgを、植え込んだ静脈カニューレから投与して、2時間の間の嘔吐の回数を記録することにより行った。その結果を第8表に示す。

実験例6 麻酔犬の胃運動

ペントバルビタール30mg/kgの静脈内投与で雑種成犬(8-13kg)を麻酔し、開腹後、胃前庭部の漿膜表面に輪状筋方向の収縮運動が記録できるようにストレインゲージ(Star Medical:F-081S)を縫いつけた。術後30分以上放置し、胃自発運動が

6 5

記録されてから被験薬を静脈内投与して胃自発運動に対する作用を検討した。この実験において、化合物Na1001、1006および1010は胃自発運動の促進作用を示したが、対照のGR38032Pはこの作用を示さなかった。

実験例7 マウス急性毒性

5週令のddY系雄性マウス2~5匹に被験薬を腹腔内投与し、Irwinの多面的観察法に準じて一般症状を観察し、投与後24時間までの死亡の有無を調べた。その結果を第9表に示す。

(本頁以下余白)

6 6

第 6 表 (3)

化合物No	B-J 反射			5-HT 誘発頻脈			胃 収 縮 力		
	用 量 ($\mu\text{g/kg}$)	阻 害 (%)	n	用 量 (ng/ml)	阻 害 (%)	n	用 量 ($\mu\text{g/ml}$)	増 強 (%)	n
1046	10	0	2		N.T.		10	抑制 -16	1
1050	10	0	1		N.T.		10	0	1
1054	10	0	1		N.T.		10	抑制 -52	1
1058	1 3 10	26 \pm 14 56 \pm 18 85 \pm 4	3	3 10 30	9 81 87	2	10	0	1
1062	100	49	1		N.T.		10	0	2
1066	3 10 30 100	34 \pm 7 43 \pm 5 47 \pm 2 53 \pm 6	3	100	14	1	10	0	2
1070	10	39	2		N.T.		10	抑制 -12	3
1074	10	0	1		N.T.		10	抑制 -42	2

第 6 表 (4)

化合物No	B-J 反射			5-HT 誘発頻脈			胃 収 縮 力		
	用 量 ($\mu\text{g/kg}$)	阻 害 (%)	n	用 量 (ng/ml)	阻 害 (%)	n	用 量 ($\mu\text{g/ml}$)	増 強 (%)	n
1078	10	0	1		N.T.		10	抑制 -40	2
1081	10	0	1	100	0	1	10	抑制 -23	2
1085	10	0	1		N.T.		10	抑制 -13	3
1089	10	0	1		N.T.		10	抑制 -15	2
1093	10	0	1		N.T.		10	抑制 -100	1
1098	10 30 100	79 \pm 16 90 \pm 10 100	3	3 10 30	30 80 80	1	10	抑制 -32	1
1105	10 30 100	33 \pm 4 43 \pm 3 49 \pm 4	3		N.T.		10	14	2
1110	10 30	11 73	1		N.T.		10	0	1
1114	10	0	1		N.T.		10	0	1

第 6 表 (1)

化合物No	B-J 反射			5-HT 誘発頻脈			胃 収 縮 力		
	用 量 ($\mu\text{g/kg}$)	阻 害 (%)	n	用 量 (ng/ml)	阻 害 (%)	n	用 量 ($\mu\text{g/ml}$)	増 強 (%)	n
1001	1 3 10 30	22 \pm 6 40 \pm 11 50 \pm 9 70 \pm 8	3	100	22 \pm 9	3	10	抑制 -86	1
1006	3 10 30 100	23 \pm 13 71 \pm 7 80 \pm 3 89 \pm 1	3	1 3 10	20 54 91	2	10	抑制 -36	2
1010	10 30 100	29 \pm 14 62 \pm 13 75 \pm 6	3	10 30 100	24 39 87	1	10	抑制 -81	2
1013	10 30 100	39 \pm 8 52 \pm 3 54 \pm 1	3		N.T.		0.01 0.1 10	37 65 -89	2
1018	10 30 100	12 \pm 18 64 \pm 18 100	3	10 30 100	14 47 91	2	10	抑制 -35	1

N.T. 試験せず。

第 6 表 (2)

化合物No	B-J 反射			5-HT 誘発頻脈			胃 収 縮 力		
	用 量 ($\mu\text{g/kg}$)	阻 害 (%)	n	用 量 (ng/ml)	阻 害 (%)	n	用 量 ($\mu\text{g/ml}$)	増 強 (%)	n
1022	10	0	1		N.T.		10	抑制 -90	2
1026	10	0	1		N.T.		10	抑制 -88	2
1030	10	0	1		N.T.		10	抑制 -100	2
1034	3 10 30	3 87 100	2		N.T.		10	抑制 -100	1
1038	3 10 30 100	18 36 38 100	2		N.T.		10	0	1
1042	100	76	2		N.T.		10	0	1

第 6 表 (5)

化合物No	B-J 反射		5-HT 誘発頻脈		胃 収 縮 力	
	用 量 (μ g/kg)	阻 害 (%)	用 量 (ng/ml)	阻 害 (%)	用 量 (μ g/ml)	増 強 (%)
1118	10	0	100	0	10	26
1122	10	0		N.T.	10	15
1126	10	0		N.T.	10	抑制 -22
1130	10	0		N.T.	10	0
1134	10	0		N.T.	10	4
1138	10	0		N.T.	10	30
1149	10	0		N.T.	10	抑制 -33
1154	10	0		N.T.	10	抑制 -100
1158	10 30 100 300	21 32 68 84		N.T.	10	0
1162	10	0		N.T.	10	抑制 -49

7 1

第 6 表 (7)

化合物No	B-J 反射		5-HT 誘発頻脈		胃 収 縮 力	
	用 量 (μ g/kg)	阻 害 (%)	用 量 (ng/ml)	阻 害 (%)	用 量 (μ g/ml)	増 強 (%)
MDL72222	3 10 30 100	68 \pm 3 85 \pm 5 88 \pm 4 92 \pm 4	3 10 30 100	16 54 78 83		N.T.
メチル	30 100 300	29 \pm 7 53 \pm 4 68 \pm 3		N.T.	0.1 1 10	14 \pm 4 9 \pm 5 -2 \pm 5
BRL24924	1 3 10	37 \pm 5 74 \pm 3 77 \pm 2	1 3 10	1 \pm 6 83 \pm 13 88 \pm 2	0.1 1 10	52 \pm 24 53 \pm 25 40 \pm 16

7 3

第 6 表 (6)

化合物No	B-J 反射		5-HT 誘発頻脈		胃 収 縮 力	
	用 量 (μ g/kg)	阻 害 (%)	用 量 (ng/ml)	阻 害 (%)	用 量 (μ g/ml)	増 強 (%)
1165	10 30 100	15 \pm 14 40 \pm 5 92 \pm 4	3 3 3	9 75	10	抑制 -22
1170	10 100	29 46 37	2	N.T.	10	抑制 -45
1174	3 10 30	39 \pm 4 86 \pm 4 100	3	N.T.	10	抑制 -30
GR38032F	0.3 3 10	14 \pm 17 52 \pm 7 93 \pm 5	5	0.03 0.1 1	10	29
メチル	30 100 300 1000	48 \pm 6 58 \pm 5 79 \pm 4 85 \pm 3	3	10 30 100 300	0.1 1 10	13 \pm 9 55 \pm 20 80 \pm 15
ICS205-930	0.3 3 10	45 \pm 10 65 \pm 7 82 \pm 4 85 \pm 4	3	0.1 0.3 1	10	抑制 -74

7 2

第 7 表: ラット胃排出能

化合物No	用 量 (μ g/kg, s. c.)	GER (%) mean \pm S. E.	n
1006	0 0.1 0.3	54.4 \pm 3.0 51.9 \pm 3.3 64.9 \pm 2.6*	24 25 25
1013	0 0.1	44.5 \pm 7.7 47.5 \pm 7.3	5 5

* P < 0.05

第 8 表: スンクスーシスプラチン嘔吐

化合物 No	用量 (ng/kg)	嘔吐回数	空吐回数	潜 時 (分)	n
1006	1	0.8 \pm 0.8*	0.6 \pm 0.6*	111.4 \pm 8.6*	5
生 理 食 塩 水		3.9 \pm 0.5	19.1 \pm 5.3	31.6 \pm 2.3	12

mean \pm S. E.

* P < 0.05

第9表：マウス急性毒性

化合物 No	LD50 (mg/kg, i. p.)	化合物 No	LD50 (mg/kg, i. p.)
1001	>300	1089	>300
1006	100 ~300	1093	>300
1010	100 ~300	1098	>300
1013	>300	1101	>300
1018	>300	1105	>300
1022	>300	1110	>300
1030	>300	1114	100 ~30
1034	>100	1118	>300
1038	>300	1122	>300
1042	>100	1126	>300
1046	>100	1130	>300
1050	100 ~300	1134	>300
1054	>300	1138	>300
1058	>300	1149	100 ~30
1062	>300	1154	>300
1066	100 ~300	1158	>300
1070	>300	1162	>300
1078	100 ~300	1165	>300
1081	100 ~300	1170	>100
1085	>300	1174	>300

7 5

スファミド、ドキソルビシン、5-FUなどの抗癌剤投与時の、また放射線、X線、中性子線などの胸、腹部ほか身体各部への照射時の、または胃のうつ滞、片頭痛、消化不良、潰瘍などの結果としての嘔気および嘔吐を抑制する制吐剤等として使用することができる。更に放射線医学検査などのための胃内容物排出促進剤としても使用することができる。

心臓脈管系では、不整脈、脈管の痙攣などを予防・治療することができる。呼吸器系では、気管支、肺における疾患、例えば粟粒性等の肺塞栓、肺機能低下反射作用、鼻炎、セロトニン誘発性鼻疾患などの鼻の疾病を予防・治療することができる。中枢神経系・末梢神経系では、不安、幻覚、妄想、躁病、精神分裂病などの予防・治療、あるいは精神刺激剤、オピエート、アルコール、ニコチンなどの依存性誘発剤からの薬剤離脱・中断症候群、禁断症状の改善・治療、依存性の進行の予防、低減化、さらには偏頭痛、群発性複合頭痛、三叉神経痛などの予防・治療のための医薬として

7 7

上記の実験例の結果から明らかなように、一般式(I)の化合物は既存のメトクロプラミド、シサブライド、BRL24924、ICS205-930、GR38032F、MDL 72222などと比較して、同等またはそれ以上の優れた薬理効果を有する。

従って、本発明の一般式(I)の化合物は、その5-HT₂受容体に対する拮抗作用に基づき下記の各臓器の受容体の過剰刺激により惹起される各種の疾患、症状の治療、改善に適用できる。臓器としては、胃腸系、心臓血管系、呼吸器系、中枢神経系、末梢神経系などをあげることができる。

胃腸系では、胃腸の運動能を刺激・亢進させることにより、胃の蠕動減少による胃の内容物排出・空化の遅延、胃・食道の逆流、鼓腸、消化不良、胃潰瘍、糖尿病性胃不全、虚血性腸疾患、肥満、過敏性大腸症候群(ICS)、ICSにともなう結腸の膨満による腹部各部位の痛み、各種内臓痛、手術あるいは出産後、また腹部痙攣等の胃腸の痛み、胃腸系の運動障害等を改善・治療することができる。また殺細胞効果を有するシスプラチン、シクロホ

7 6

使用することができる。

本発明の一般式(I)の化合物は、上記のような疾患の予防剤、改善・治療剤として有用であるが、適応される疾患はこれらに限定されない。さらに本発明の一般式(I)の化合物の毒性試験を行ったところ、その毒性は弱く、安全な医薬品として用いることがわかった。

(発明の効果)

本発明の一般式(I)の化合物は、実験例1ないし6および第6ないし8表に示すようにすぐれた薬理活性を持つことが明らかにされた。また本発明の化合物の毒性は実験例7および表9に示すように一般に弱い。本発明の一般式(I)の化合物は、このように、一般に活性が高くまた毒性が弱い、安全性の高い薬剤と考えられ、上記各種疾患の予防剤、改善・治療剤として好適に使用されることが期待される。

7 8

第1頁の続き

⑤Int. Cl.⁵

A 61 K 31/415

識別記号

庁内整理番号

	ACD	
	ACM	
	ACP	7475-4C
	ADR	
31/44	AAH	7252-4C
31/445	ABQ	7252-4C
31/46	ACR	7252-4C
31/495	AAE	7252-4C
31/535	ACL	7252-4C
C 07 D 401/12	2 3 5	8829-4C
403/12	2 3 5	8829-4C
413/12	2 3 5	8829-4C
451/04		8829-4C
451/14		8829-4C
453/02		8829-4C
471/08		8829-4C
487/08		7019-4C

⑦発明者	木原	則昭	山口県玖珂郡和木町和木6丁目1番2号 三井石油化学工業株式会社内
⑦発明者	神谷	譲二	千葉県茂原市東郷2141
⑦発明者	坂野	仁	千葉県茂原市東郷2142
⑦発明者	小谷部	明広	千葉県茂原市東郷2142
⑦発明者	中村	美枝	千葉県長生郡長南町芝原1471
⑦発明者	堀込	和利	千葉県茂原市萩原町1丁目103番地
⑦発明者	栗屋	昭	神奈川県横浜市戸塚区矢部町1541